

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 55/10

A 23 k, 1-16

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p, 10/05

53 g, 4-04

10

11

21

22

45

# Offenlegungsschrift 2 149 645

Aktenzeichen: P 21 49 645.7

Anmeldetag: 5. Oktober 1971

Offenlegungstag: 14. September 1972

Ausstellungspriorität: —

31

Unionspriorität

32

Datum:

7. Oktober 1970

29. März 1971

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

78917

129139

54

Bezeichnung:

2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione und die Verwendung dieser Verbindungen zur Bekämpfung der Coccidiose

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Pfizer Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Beil. W., Dipl.-Chem. Dr. jur.; Hoeppener, A.;  
Wolff, H. J., Dipl.-Chem. Dr. jur.; Beil. H. Chr., Dr. jur.;  
Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt-Höchst

72

Als Erfinder benannt:

Miller, Max Warren, Stonington, Conn. (V. St. A.)

DT 2 149 645

RECHTSANWÄLTE  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL  
ALFRED HOFMEIER  
DR. I. R. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF  
DR. I. R. HANS CHEL. BEIL  
623 FRANKFURT AM MAIN-HOCHST  
ADELONSTRASSE 58

2149645  
10. Dez. 1971

13.12.71

Unsere Nr. 17 418

Pfizer Inc.  
New York, N.Y., V.St.A.

2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione und dieselben  
enthaltende Mittel zur Bekämpfung der Coccidiose

Die vorliegende Anmeldung betrifft 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione und neue im Phenylrest substituierte 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione sowie dieselben enthaltende Mittel zur Bekämpfung der Coccidiose.

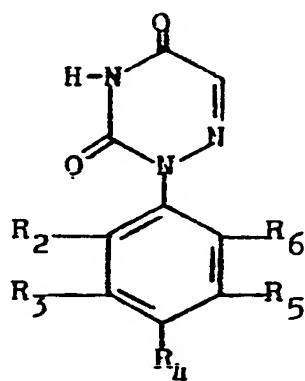
Es ist bekannt, daß die Coccidiose, eine Protozoen-Infektion in jungem Geflügel, weitreichende wirtschaftliche Bedeutung hat. Sie wird charakterisiert durch Darmkrankheiten, Anämie, Blutungen und allgemeine Unwirtschaftlichkeit. Es sind zwei Arten der Coccidiose bekannt; die erste, den blinden Fleck betreffende, wird durch das Coccidium Eimeria tenella verursacht und ist durch schwere Blutungen am oder etwa am 5. Tage nach der Infektion charakterisiert. Die zweite Art, die intestinale, wird durch verschiedene Species von Eimeria, nämlich die E. acervulina, E. necatrix, E. maxima, E. Hagani, E. mitis, E. praecox und E. brunetti verursacht.

209838/1214

Ausführliche Untersuchungen von Methoden zur Bekämpfung der Coccidiose haben zur Entwicklung einer großen Vielzahl von strukturmäßig verschiedenen Arten von Verbindungen, wie Schwefel, Sulfonamide, arsenhaltige Verbindungen, Dihydro-1,3,5-triazine, 3-Amino-as-triazin-Komplexe mit substituierten Harnstoffen, 1-Phenyl-3-(3-as-triazinyl)-harnstoffe, 5-Fluorurazil und as-Triazin-3,5-(2H, 4H)-dion, als Coccidiostatica geführt.

Aus einem oder mehreren Gründen sind die erhältliche Mittel zur Bekämpfung der Coccidiose nicht ganz befriedigend. Viele dieser Mittel sind verhältnismäßig toxisch und/oder weisen eine geringe Wirksamkeit auf oder besitzen ein ziemlich begrenztes anticoccidiales Spektrum auf. Ihre Wirksamkeit zur Unterdrückung oder Verhinderung der Krankheit ist oft nicht groß, und die erforderlichen hohen Dosen legen dem Geflügelzüchter eine übermäßige wirtschaftliche Belastung auf.

Es wurde nun gefunden, daß eine Serie von 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H, 4H)-dionen mit der allgemeinen Formel:

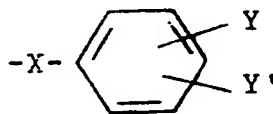


I

sowie die Alkalisalze und Erdalkalisalze dieser Verbindungen, worin  $R_2$  und  $R_6$  jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano- oder Methylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste  $R_2$  und  $R_6$  Wasserstoff oder Fluor darstellt;

$R_3$  und  $R_5$  jeweils zu einer ersten Untergruppe bestehend aus Wasserstoff und  $R_3'$ , worin  $R_3'$  eine Cyano- oder Trifluormethylgruppe, Halogen oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet; einer zweiten Untergruppe bestehend aus niederen Alkoxy- oder niederen Alkylthiogruppen; einer dritten Untergruppe bestehend aus Nitro- oder Thiocyanatgruppen gehören;

$R_4$  ~~und~~  $R_3$  <sup>ist oder</sup> zu einer vierten Untergruppe bestehend aus  $NR_7R_8$ , Alkylsulfonyl-,  $SO_2NRR_1$ -,



oder niederen Alkanoylgruppen gehören<sup>t</sup>; wobei wenn  $R_4$  eine  $SO_2NRR_1$ - oder Alkanoylgruppe ist, mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  keinen Wasserstoff bedeutet; und wenn mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  zur zweiten Untergruppe gehört,  $R_4$  zur ersten, dritten oder vierten Untergruppe gehört;

wenn  $R_4$  den Rest  $R_3'$  darstellt, mindestens zwei der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  oder  $R_6$  Halogen, niedere Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methyl- oder Cyanogruppen bedeuten; wenn  $R_4$  Wasserstoff darstellt, mindestens drei der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  oder  $R_6$  Halogen, niedere Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methyl- oder Cyanogruppen bedeuten; und nicht alle der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  Wasserstoff,

Fluor oder Chlor bedeuten;

R eine Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Allyl-, Propargyl-, Benzyl- oder p-Chlorphenylgruppe ist;  $R_1$  eine Methyl-, Äthyl-, Allyl- oder Propargylgruppe darstellt; R und  $R_1$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolidino-, Piperazino-, Piperidino-, N-Niederalkyl-piperazino-, Hexamethylenimino-, 3,4-Dichlorpiperidino-, Thiazolidino- oder  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridinogruppe bedeuten;

$R_7$  und  $R_8$  jeweils eine niedrigere Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten;  $R_7$  und  $R_8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolodino-, Piperidino-, N-Niederalkyl-piperazino-, Hexamethylenimino-, Thiazolidino-,  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridino- oder Piperazinogruppe bedeuten;

X Sauerstoff, Schwefel,  $\text{>C} = \text{O}$ ,  $-\text{NH}$ ,  $-\text{S} \rightarrow \text{O}$ ,  $-\text{SO}_2-$  oder  $-\text{CHOH}-$  bedeutet;

Y und Y' Wasserstoff, Nitro-, Cyano-, Halogen-, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen darstellen; höchstwirksam zur Bekämpfung der Coccidiose sind, wenn sie in geringen Dosen oral an Geflügel verabreicht werden. Die hier verwendeten Ausdrücke "Bekämpfung" und "Bekämpfen" sollen die Behandlung, d.h. die Milderung von Symptomen von nachgewiesenen coccidialen Infektionen von Geflügel, sowie die Verhinderung (Prophylaxe) von Infektionen umfassen. Wegen des

schnellen klinischen Verlaufes von coccidialen Infektionen liegt jedoch das Hauptinteresse bei diesen Verbindungen in ihrer Verwendung zur Verhinderung derartiger Infektionen.

Die Ausdrücke "niedere Alkylgruppe" und "niedere Alkoxygruppe", wie sie hier verwendet werden, sollen Alkyl- und Alkoxygruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen umfassen.

Von der Vielzahl der isomeren, homologen und analogen Phenyl-as-triazin-3,5-(2H, 4H)-dione, die bereits in der Literatur beschrieben sind, sind es die hier beschriebenen 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H, 4H)-dione, die besonders wirksam als Mittel zur Bekämpfung der Coccidiose sind. Die isomeren 4- und 6-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H, 4H)-dione sind weniger wirksam als Coccidiostatica als die 2-Phenyl-derivate der vorstehenden Formel.

Die hier beschriebenen Verbindungen können an das Geflügel allein verabreicht werden, sie werden jedoch vorzugsweise zusammen mit einem geeigneten inerten Träger, wie einem hinsichtlich der Nährstoffe ausgeglichenen Geflügelfutter, verabreicht. Obwohl der bevorzugte Verabreichungsweg die orale Verabreichung ist, kann man diese coccidiostatischen Verbindungen auch rectal verabreichen. Wie dem Fachmann geläufig ist, können die Verbindungen natürlich auch mit dem Trinkwasser verabreicht werden.

Die 2-Phenyl-as-triazin-3,5(2H,4H)-dione, die hierin beschrieben werden, werden durch Methoden, wie sie von Slouka, Monatsh. Chem. 96, 134-137 (1965) beschrieben werden, hergestellt, welche die Decarboxylierung der entsprechenden 6-Carboxyderivate umfassen; Die erforderlichen 6-Carboxysäurederivate werden durch saure Hydrolyse der entsprechenden Cyanoverbindungen, welche wiederum nach dem Verfahren von Slouka, Monatsh. Chem. 94, 258-262 (1963) hergestellt werden, erhalten. Diese Methode umfasst die Reaktion des entsprechenden Phenyl-diazoniumsalzes mit Cyanoacetylurethan, um das entsprechende Phenyl-hydrazono-cyanoacetylurethan herzustellen, welches unter dem Einfluß von Alkali oder Natriumacetat-Essigsäure oder Ammoniumacetat-Essigsäure die 6-Cyanoverbindung bildet, die unter sauren oder alkalischen Bedingungen zur Carboxysäure hydrolysiert wird.

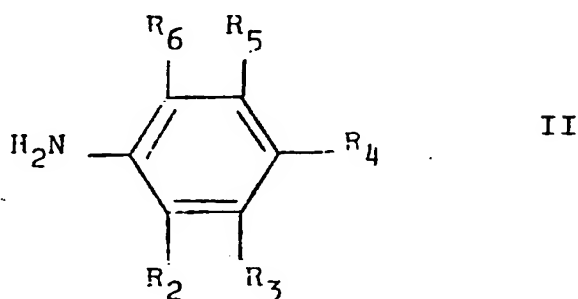
Die hierin beschriebenen 2-Phenyl-as-triazin-3,5(2H, 4H)-dione, die aktivierende Gruppen enthalten, wie die 2-(4-Nitrophenyl)-verbindungen werden auch durch direkte Phenylierung der Stammverbindung as-Triazin-3,5(2H, 4H)-dion, die unter dem Trivialnamen 6-Azauracil bekannt ist, hergestellt. Die allgemeine Verfahrensweise umfasst die Behandlung von as-Triazin-3,5(2H, 4H)-dion in einem geeigneten Lösungsmittelsystem in Gegenwart eines Säureakzeptors mit dem geeigneten Halogenbenzol, wie 4-Nitrofluorbenzol. Geeignete Lösungsmittel sind Wasser, Äthylenglycol, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und niedere Alkanole.

Das Molverhältnis der Reaktionsteilnehmer ist nicht kritisch, kann jedoch im Bereich von äquimolaren Verhältnissen bis zu einem großen Überschuss beider Reaktionsteilnehmer <sup>liegen</sup> sein. Im allgemeinen sind Molverhältnisse von as-Triazin-3,5(2H, 4H)-dion zu der Halogenverbindung von etwa 1:1 bis etwa 1:2,0 ausreichend.

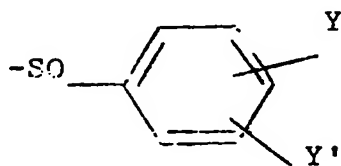
Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Im allgemeinen sind Temperaturen im Bereich von Umgebungstemperatur bis zu etwa 60°C günstig. Es können jedoch auch höhere Temperaturen oder tiefere

Temperaturen verwendet werden, sie bringen jedoch keine Vorteile. Die Reaktion wird im allgemeinen über eine Zeitspanne von etwa 2 bis etwa 8 Stunden durchgeführt. Nach Vervollständigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch, falls erforderlich, entfärbt, angesäuert auf einen pH-Wert von etwa 3 bis etwa 5 und zur Ausfällung des Produktes gekühlt. Das so erhaltene Produkt wird durch dem Fachmann bekannte Methoden, wie z.B. Umkristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln, Chromatographie an einem geeigneten Adsorbens oder Kombination dieser Methoden gereinigt.

Die erforderlichen Reaktionsteilnehmer, d.h. die geeigneten substituierten Aniline der Formel



in der die verschiedenen Reste R die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, welche wie vorstehend beschrieben zum Diazoniumsalz umgewandelt und mit Cyanoacetylurethan umgesetzt werden sind, wenn sie nicht kommerziell verfügbar sind, durch dem Fachmann bekannte Methoden erhältlich. Dem Fachmann steht eine Anzahl von Alternativen zur Herstellung des Endproduktes der Formel I zur Verfügung. Zur Erläuterung: Verbindungen der Formel I, worin  $R_4$

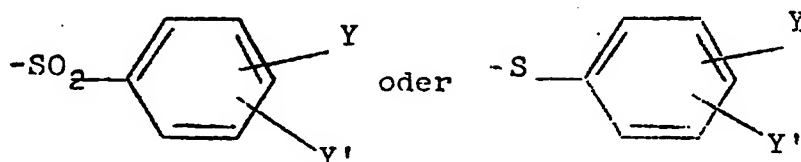


209838/1214

BAD ORIGINAL

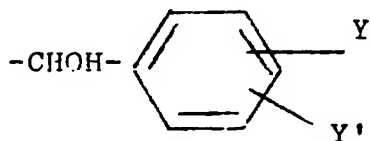


(die anderen Reste R haben die vorstehend angegebene Bedeutung) können wie vorstehend beschrieben (Slouka, loc. cit.) aus Reaktionsteilnehmer<sup>n</sup> der Formel II, in der R<sub>4</sub>

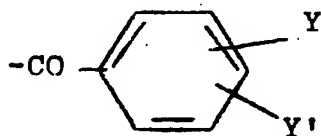


bedeuten, hergestellt werden. Bei Verwendung des vorstehenden Reaktionsteilnehmers wird natürlich ein Thioderivat erhalten, das nachfolgend durch bekannte Methoden, z.B. über Wasserstoffperoxid zu dem gewünschten Sulfonylanalogen oxydiert wird.

Die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>4</sub>



bedeutet, werden durch Reduktion der entsprechenden Keton-Derivate, wobei R<sub>4</sub>



bedeutet, hergestellt. Für die Reduktion von Ketonen der Formel I,

in der mindestens ein Rest  $R_3$  oder  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, ist Natriumborhydrid ein wirksames Reduktionsmittel. Keton-Präcursoren, in welchen jeder der Reste  $R_3$  und  $R_5$  einen anderen Rest als Wasserstoff bedeuten, werden in ähnlicher Weise, jedoch unter Verwendung eines 3- 4fachen Überschusses an Natriumborhydrid und bei erhöhten Temperaturen, d.h. unter Rückfluß, reduziert.

Die erfindungsgemäßen Agenzien können Geflügel in einem dafür geeigneten Träger oral verabreicht werden. Es ist allgemein günstig, und daher bevorzugt, die Mittel dem Geflügelfutter zuzusetzen, so daß eine therapeutische Dosis des Mittels mit der täglichen Geflügelration eingegeben wird. Das Mittel kann als solches oder in Form eines Vorgemisches oder Konzentrates dem Futter direkt zugesetzt werden. Gewöhnlich wird für die Einbettung des Mittels in das Futter ein Vorgemisch oder Konzentrat des therapeutischen Mittels in einem Träger verwandt. Geeignete Träger sind Flüssigkeiten oder Feststoffe z.B. gegebenenfalls Wasser, verschiedene Mehle z.B. Sojabohnenmehl, Leinsamenmehl, Maiskolbenmehl, und mineralische Gemische wie sie gewöhnlich im Geflügelfutter verwendet werden. Ein besonders wirksamer Träger ist das Geflügelfutter selbst. Es ist wesentlich, daß die Verbindung in das Vorgemisch und nachfolgend in das Futter gründlich eingemischt wird. Das Mittel kann in einem geeigneten ölichen Vehikel, wie Sojabohnenöl, Maisöl, Baumwollsaamenöl u.dgl. oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel dispergiert oder gelöst sein und dann mit dem Träger vermischt werden. Es ist selbstverständlich, daß die Verhältnisse des aktiven Mittels in dem Konzentrat stark variieren können, da die Menge des Mittels durch Mischen des geeigneten Verhältnisses des Vorgemisches mit dem Futter zur Herstellung der gewünschten Konzentration des therapeutischen Mittels in dem Endprodukt eingestellt werden kann.

Die hochwirksamen Konzentrate können durch den Futtermittelhersteller mit proteinartigen Trägern, wie Sojabohnenmehl oder anderen Mehlen, wie sie vorstehend beschrieben wurden, zur Herstellung konzentrierter Zusätze, wie sie für die direkte Geflügelfütterung geeignet sind, gemischt werden. In solchen Fällen kann das Geflügel die übliche Nahrung verbrauchen. Solche konzentrierten Zusätze können der Geflügelernährung zur Herstellung eines ernährungsmäßig ausgeglichenen fertigen Futters, das eine therapeutisch wirksame Konzentration von einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, zugesetzt werden. Das fertige Geflügelfutter sollte ungefähr zwischen 50 und 80 % Getreide, zwischen 0 und 10 % tierisches Protein, zwischen 5 und 30 % pflanzliches Protein, zwischen 2 und 4 % Mineralstoff zusammen mit zusätzlichen vitaminartigen Quellen enthalten.

Natürlich können die Konzentrationen der Verbindungen, wie sie vorstehend beschrieben wurden, <sup>unter</sup> unterschiedlichen Verhältnissen variieren. Die kontinuierliche Verabreichung niedriger Konzentrationen während der Wachstumsperiode von Küken, d.h. während der ersten 8 - 12 Wochen ist eine wirksame prophylaktische Maßnahme. Bei der Behandlung von vorhandenen Infektionen ist es zur Überwindung der Infektion nötig, höhere Konzentrationen zu verwenden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verhinderung von Coccidiose <sup>in</sup> im wesentlichen geringen Konzentrationen im Futter verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Futtergemische enthalten im allgemeinen eine kleine Menge der erfindungsgemäßen 2-Phenyl-as-triazin-Verbindungen und einer Hauptmenge eines ernährungsmäßig ausgeglichenen Futters, wie vorstehend beschrieben wurde. Es wurde gefunden, daß Futtergemische, die lediglich 0,0015 % des erfindungsgemäßen Mittels enthalten, Coccidiose wirksam bekämpfen. Es können auch große Mengen des

Mittels bis zu 0,1 % oder höher verwendet werden. Natürlich stellen Konzentrationen von weniger als 0,0015 % eine gewisse Kontrolle von Infektionen bereit. Der in Futtergemischen günstige Konzentrationsbereich beträgt von etwa 0,0015 bis etwa 0,05 %. Der bevorzugte Bereich beträgt von etwa 0,0015 bis etwa 0,025 % der Ration. Bei Verabreichung durch Einarbeitung in das Trinkwasser, vorzugsweise als ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz, werden die vorstehend beschriebenen Verbindungen in Konzentrationen verwandt, die der Hälfte der vorstehend für das Futter angegebenen Dosis entsprechen.

Die erfindungsgemäßen Futtergemische und Zusätze können auch andere wirksame therapeutische Mittel wie Antibiotika zur Förderung des Wachstums und der allgemeinen Gesundheit des Geflügels, Arsenverbindungen z.B. 4-Hydroxy-3-nitrophenylarsonsäure als Wachstumsstimulant sowie Sulfonamidverbindungen (sulfa compounds), welche die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Coccidiostatica erhöhen, enthalten.

### Beispiel I

#### 2-(3,4-Dichlorphenyl)-as-triazin-3,5(2H, 4H)-dion

##### A. 3,4-Dichlorphenyl-diazoniumchlorid

In ein 600 ml Becherglas wurden 40,6 g 3,4-Dichloranilin und 30 ml Wasser gebracht und erhitzt bis das 3,4-Dichloranilin schmolz. Dann wurde mit 50 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Der resultierende Feststoff wurde durch Zusatz von 200 ml Wasser aufgeschlämmt und auf 5°C gekühlt. Dann wurden 18 g Natriumnitrit in 36 ml Wasser tropfenweise zugesetzt, wobei das Ausflußrohr des Tropftrichters unter der Oberfläche der Flüssigkeit gehalten wurde. Der Zusatz der Natriumnitritlösung wurde fortgesetzt bis mit Kaliumjodid-Testpapier ein positiver Test erhalten wurde.

### B. 3,4-Dichlorphenylhydrazono-cyanoacetylurethan

Die resultierende, grünlich gefärbte Aufschlammung des Diazoniumchloridsalzes wurde dann tropfenweise unter Rühren einer Lösung von 22,9 g Cyanoacetylurethan in 3240 ml Wasser, die 108 ml Pyridin und 1080 g zerstoßenes Eis enthielt, zugesetzt. Während des Zusatzes wurde die Temperatur bei etwa  $0^{\circ}\text{C}$  gehalten und nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 15 Minuten gerührt. Der gebildete orangegefärbte Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ein zweiter Ansatz von ähnlich hergestelltem 3,4-Dichlorphenylhydrazono-cyanoacetylurethan wurde mit dem ersten Ansatz vereinigt und das vereinigte Produkt wurde aus Acetonitril umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 60%; Schmelzpunkt:  $199-201^{\circ}\text{C}$

Analyse: ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}_2$ :

C	43,78%;	H	3,06%;	N	17,02%;
gef. C	43,67%;	H	3,09%;	N	16,92%.

### C. 2-(3,4-Dichlorphenyl)-as-triazin-3,5(2H, 4H)-dion-6-carbonsäure

Eine Lösung von 600 ml in Kaliumhydroxid in einem 2l-Rundkolben, der mit einem Rührer und einem Kondensator ausgestattet war, wurde mit 49 g 3,4-Dichlorphenylhydrazono-cyanoacetylurethan versetzt. Die Suspension wurde 2,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde auf pH 2 angesäuert. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, in 600 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wurde auf pH 2 angesäuert, der resultierende Feststoff (ein Monohydrat) abfiltriert, getrocknet und aus Methylisobutylketon und dann aus Essigsäure-Wasser umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 214-215°C. Aus dem angesäuerten Filtrat wurde durch Eindampfen weiteres Produkt gewonnen.

Analyse: ber. für  $C_{10}H_5O_4N_3Cl_2H_2O$ :

C	37,52%;	H	2,21%;	N	13,13%;
gef.: C	37,87%;	H	2,09%;	N	13,14%.

Die 2-(3,4-Dichlorphenyl)-as-triazin-3,5(2H, 4H)-dion-6-carbonsäure wurde durch 30 minütiges Erhitzen auf 270°C in einem mit einem Kondensator ausgestatteten und in ein Wood'sches-Metallbad eingetauchten Rundkolben decarboxyliert.

Die Schmelze wurde dann gekühlt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 225-226°C.

Analyse: ber. für  $C_9H_5O_2N_3Cl_2$ :

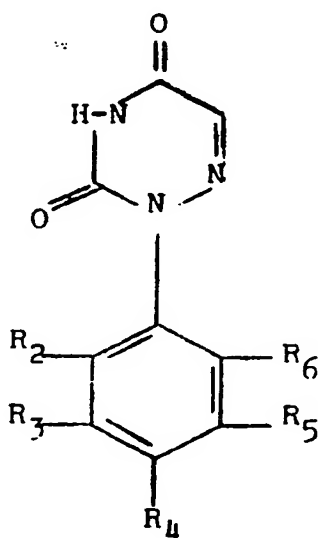
C	41,89%;	H	1,95%;	N	16,28%;
gef.: C	41,90;	H	2,00%;	N	16,14%.

Als Alternative zum Verfahren C. wurden die Zyklisierungs- und Hydrolysestufe folgendermaßen durchgeführt: Eine Lösung von 40 ml Essigsäure wurde mit 1,6 g Natriumacetat und 5,1 g 3,4-Dichlorphenylhydrazono-cyanoacetylurethan versetzt. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei 115°C erhitzt, dann gekühlt und langsam in 400 ml Wasser gegossen. Die resultierende Suspension wurde 1/2 Stunde gerührt, dann filtriert, der Filterkuchen mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt, 2-(3,4-Dichlorphenyl)-6-cyanoas-triazin-3,5(2H, 4H)-dion, wurde aus Acetonitril umkristallisiert.

Das Nitril wurde einem 1:1-Gemisch von Essigsäure und konzentrierter Salzsäure (11 ml pro mm des Nitrils) zugesetzt und das Gemisch 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die so hergestellte Carboxysäure wurde wie vorstehend beschrieben decarboxyliert.

Die folgenden Verbindungen wurden aus geeigneten Reaktions-  
teilnehmern, die nach bekannten Verfahren, von welchen viele  
vorstehend beschrieben wurden, erhalten wurden, hergestellt.



<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>	<u>MEC</u>
H	H	SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	249	0,0250
H	Cl	SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl	H	237	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	164-166	
F	F	Br	F	F	176-178	0,0060
H	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	180-182	0,0250
H	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H	194-196	0,0030
H	Cl	Cl	Cl	H	215-220	0,0004
H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H	206-208	0,0030
H	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	190-195	0,0060
H	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H	214-215	0,0060
H	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	212	0,0060
H	Cl	O-(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	189-191	0,0015

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>	<u>MEC</u>
H	Cl	O-(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	167-168	0,0125
H	Cl	O-(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	190-191	0,0125
H	Cl	O-(3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	148-149	0,0025
H	Cl	O-(3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	156-157	0,0125- 0,025
H	Cl	O-(4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	187-188	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> N-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	183-184	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (morpholino)	Cl	H	168-170	0,0008- 0,0015
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (pyrrolidino)	Cl	H	202-204	0,006
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	233-234	0,006
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (thiomorpholino)	Cl	H	178-180	0,0120
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (thiazolidino)	Cl	H	199-200	0,0120
H	Cl	SO <sub>2</sub> -	H	H	278-280	0,0250
H	Cl	(N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ) SO <sub>2</sub> (pyrrolidino)	H	H	225	0,0250
H	Cl	SO <sub>2</sub> (thiomorpholino)	H	H	216-217	0,0060
H	Cl	SO <sub>2</sub> (pyrrolidino)	H	H	227-228	0,0125
H	Cl	SO <sub>2</sub> (thiazolidino)	H	H	207-208	0,0120
H	Cl	SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	180	0,0125
H	Cl	SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	214	0,0060
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (pyrrolidino)	H	H	216-220	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (pyrrolidino)	CH <sub>3</sub>	H	196-198	0,0060



<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>	<u>MFC</u>
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	232-234	0,0050
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	188	0,0125
H	H	SO <sub>2</sub> (4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	272-274	0,0004
H	H	SO <sub>2</sub> (n- tolyl)	H	H	295	0,0250
H	H	SO <sub>2</sub> (4-t- C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	321-325	0,0250
H	H	SO <sub>2</sub> (4- BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	300	0,0008
H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (4- BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	250-251	0,0008
H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	268-270	0,0125
H	H	CO-(n- tolyl)	H	H	241-243	0,0250
H	Cl	CO-(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	199-202	
H	Cl	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	186-191	0,0050
H	H	SO <sub>2</sub> -(4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	230-235	0,0050
H	H	4-HO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	H	H	186-188	0,0030
H	Cl	O-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	Cl	H	176-185	0,0250
H	H	CO-(4- CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	247-248	0,0125
H	H	CO-(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	288-290	0,0015- 0,0030
H	CH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	197-199	0,0008- 0,0015
H	Cl	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	180-184	0,015- 0,0030
H	CH <sub>3</sub>	CO-(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	182-186	0,0008
H	Cl	O-(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	Cl	H	180-185	0,0250
H	Cl	O-(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	Cl	H	161-164	0,0030
H	CH <sub>3</sub>	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	145-147	0,006

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>	<u>ES</u>
H	CH <sub>3</sub>	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	164-165	0,0015
H	Cl	O-(2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	131-134	0,0060
H	Cl	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	160	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	CO-(2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	147-150	
H	CH <sub>3</sub>	CO-(4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	100	
H	CH <sub>3</sub>	CO-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	151-154	0,00075
H	Cl	CO-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	100	0,00038
H	CH <sub>3</sub>	CO-(2-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	155-157	0,0015
H	Cl	NH-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	227-229	0,0030
H	Cl	NH-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	238-240	0,005
H	CH <sub>3</sub>	O-(2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	148-150	0,006
H	Cl	O-(3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	130-133	0,003
H	Cl	O-(3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	173-174	0,006
H	Cl	O-(3-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	187-189	0,025
H	CH <sub>3</sub>	O-(3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	284-286	
H	Cl	O-(4-Cl-3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> )	H	H	220-221	0,012
H	CH <sub>3</sub>	O-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	177-178	0,00075
H	Cl	O-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	153-155	0,0007
H	Cl	O-(2-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	166-167	0,0015

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>	<u>MEC</u>
H	CH <sub>3</sub>	O-(2-CH <sub>3</sub> -4- ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	166-168	0,006
H	Cl	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H	120-121	0,00019
H	Cl	O-(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	183-185	0,006
H	C	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	182-183	0,00038
H	CF <sub>3</sub>	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	183-184	0,006
H	CH <sub>3</sub>	O-(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	150-152	0,012
H	CF <sub>3</sub>	O-(2-CH <sub>3</sub> -4- ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	127-129	0,0125
H	CH <sub>3</sub>	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	177-179	0,0008
H	NO <sub>2</sub>	O-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	188-189	0,0015
H	NO <sub>2</sub>	O-(2-CH <sub>3</sub> -4- ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	171-173	0,0030
H	Cl	O-(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	203-204	0,006
H	Cl	O-(4-JC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	218-220	0,0015
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -(mer- pholino)	Cl	H	168-170	0,0015
H	Cl	SO <sub>2</sub> -(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	244-248	0,0004
H	H	SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	300-305	0,0030
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -(4- BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	250-251	0,0015
H	H	SO <sub>2</sub> -(C- tolyl)	H	H	268-270	0,0125
<del>H</del>	<del>Cl</del>	<del>SO<sub>2</sub>-(4- ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)</del>	<del>Cl</del>	<del>H</del>	<del>269-271 (269-5-71)</del>	<del>0,0001</del>
H	H	SO-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	133-142	0,0004
H	CH <sub>3</sub>	SO-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	155-157	0,0004

2149645

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Fp. (°C)</u>	<u>MEC<sup>+</sup></u>
H	CH <sub>3</sub>	SO-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	153-5	0.0001
H	Cl	SO-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	191-3	0.0004
H	H	S-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	195-7	0.0008
H	Cl	S-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	177-9	0.0004
H	CH <sub>3</sub>	S-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	149-51	0.0004
H	Cl	S-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H	177-9	0.00005
H	Cl	S-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	136-9	0.0008
H	Cl	CO-CH <sub>3</sub>	H	H	102-10	
H	Cl	CO-(2-CH <sub>3</sub> -4 BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	(amorph)	
H	Cl	O-(2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	169-71	
H	NO <sub>2</sub>	S-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )H		H	243-5	0.0060
H	Cl	Morpholino	Cl	H	231-3	0.0030
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -(4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	191-2	0.0001
H	CH <sub>3</sub>	S-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H	92-4	0.0001
H	CH <sub>3</sub>	CO-(4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H	182-6	0.0004

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Fp. (°C)</u>	<u>MEC<sup>+</sup></u>
H	CH <sub>3</sub>	O-(4-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	179-81	0.0008
H	Cl	O-(2-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	130-2	0.012
H	Cl	O-(2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -4- BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	164-5	
H	NO <sub>2</sub>	O-(2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -4- ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	187-8	
H	CH <sub>3</sub>	O-(2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -4- ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H	118-9	0.012
H	Cl	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )	H	H	148-9	0.0060
H	Cl	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	H	H	167-70	0.0250
H	Cl	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	H	H	188-90	0.0250
H	Cl	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH= CH <sub>2</sub> )	H	H	120 -1	
H	Cl	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H	164-5	
H	H	SO <sub>2</sub> (morpho- lino)	H	H	264	0.0250
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (morpho- lino)	H	H	243-43	0.00150 -0.0030
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH= CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	118	0.0250

<sup>+</sup>bestimmt nach Beispiel XI

Beispiel II2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenyl]-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionA. 3,5-Dimethyl-4-chlornitrobenzol

Eine gerührte Lösung von Natriumnitrit (19 g, 0,275 Mol) in konzentrierter Schwefelsäure (136 ml) bei 10° C wird portionsweise mit einer solchen Geschwindigkeit mit 3,5-Dimethyl-4-aminonitrobenzol (41,5 g, 0,25 Mol) versetzt, dass die Temperatur 20° C nicht überschreitet. Während die Temperatur unterhalb von 20° C gehalten wird, wird tropfenweise Eisessig (200 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise zu einer Lösung von konzentrierter Salzsäure (500 ml) und Kupfer-I-chlorid (49,5 g, 0,5 Mol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach Abschluss der Zugabe wird das Gemisch 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff (34,7 g) wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus einem Methanol-Wasser-Gemisch und Trocknen weist er einen Schmelzpunkt von 104 bis 108° C auf.

B. 2,6-Dimethyl-4-nitro-4'-chlordiphenylsulfid

Eine Lösung von 3,5-Dimethyl-4-chlornitrobenzol (18,5 g, 0,1 Mol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml), die in einem Eiswasserbad gekühlt wurde, wurde tropfenweise während 20 Minuten mit einer Lösung des Kaliumsalzes von p-Chlorthio-phenol (18,2 g, 0,1 Mol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) versetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang gerührt und dann in Eiswasser (1500 ml) gegossen. Die erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde aufgefangen, mit Wasser gewaschen und

im Vakuum getrocknet (27,3 g). Nach Umkristallisieren aus Äthanol wies er einen Schmelzpunkt von 95 bis 97° C auf.

C. 2,6-Dimethyl-4-amino-4'-chlor-diphenylsulfid

Eine Lösung von konzentrierter Salzsäure (180 ml) und Zinn-II-chlorid-dihydrat (94 g, 0,41 Mol) wurde tropfenweise zu einer Aufschlämmung von 2,6-Dimethyl-4-nitro-4'-chlor-diphenylsulfid (27,0 g, 0,093 Mol) in Äthanol (180 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 1,75 Stunden unter Rückfluss gehalten und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Sodann wurde es in Eiswasser (1600 ml) gegossen, das Gemisch 20 Minuten lang gerührt, und das ausgefallene Hydrochloridsalz wurde abfiltriert. Die freie Base wird durch Aufschlännen des Hydrochloridsalzes in einem Gemisch aus Chloroform (300 ml) und Wasser (100 ml) und Zugabe eines Überschusses einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (40 %ige Lösung). Die Chloroformphase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Chloroform (100 ml) extrahiert, und die vereinten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, entfärbt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde das Produkt als flockiger weisser Feststoff (18,3 g) erhalten. Zur Reinigung wird es aus Äthanol umkristallisiert und mit Hexan gewaschen; Schmelzpunkt: 156 bis 158° C.

Dieses Produkt wird in das 2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion nach dem Verfahren des Beispiels I übergeführt. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril wird das reine Produkt erhalten; Schmelzpunkt: 132 bis 135° C. Seine MEC, bestimmt nach dem Verfahren des Beispiels X, beträgt 0,00005 - 0,0001.

die in einem Eisbad gekühlt wurde.

Beispiel III

2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylsulfinyl)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion

Eine Lösung von Eisessig (20 ml) und 2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (3,595 g, 0,01 Mol) wird bei Raumtemperatur gerührt und tropfenweise mit Wasserstoffperoxid (1,0 ml, 30 %ig) versetzt. Das Gemisch wird sodann 16 Stunden lang auf 39° C erwärmt, und der weisse Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigsäure und danach mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 3,2 g anfielen. Das Produkt wurde in Methanol (75 ml) aufgenommen, die Lösung wurde entfernt und filtriert. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 35 ml eingengt und stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet, sie wiesen einen Schmelzpunkt von 153 bis 155° C auf. Ihre MEC betrug 0,0001.

Beispiel IV

2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylsulfonyl)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion

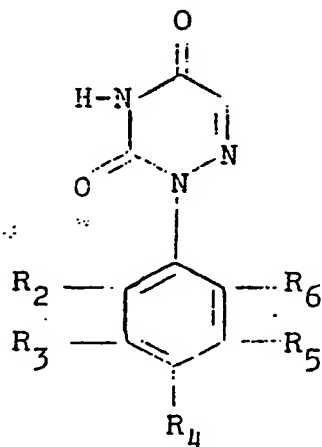
Ein Gemisch von 2-[3,5-Dimethyl-4-(4-chlorphenylthio)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (0,01 Mol), 15 ml Eisessig und 15 ml 30 %iges Wasserstoffperoxid wurde 17 Stunden unter Rückfluss erwärmt und sodann gekühlt. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 65° C im Vakuum getrocknet, wobei 1,0 g anfielen. Es wurde in 10 ml Methanol gelöst, entfärbt, filtriert und auf ein Volumen von 4 ml eingengt. Beim Stehen kristallisiert das Produkt aus. Es wird aufgefangen, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es fielen 0,723 g mit einem Schmelzpunkt von 191 - 192° C an. Die MEC betrug 0,0001.



Beispiel V

24

Nach dem Verfahren des Beispiels I wurden unter Verwendung entsprechender Anilinverbindungen die nachfolgend angeführten 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione hergestellt.



<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
H	Cl	S-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	Cl	H
Cl	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	H
H	I	SCN	H	H
H	H	O-(4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	H	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -(4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	NO <sub>2</sub>	O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	SCH <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H
H	SCN	H	H	H
H	H	COCH <sub>3</sub>	H	H
H	H	O-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	O-(4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CF <sub>3</sub>	O-(4-(CN)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

25

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
CH <sub>3</sub>	H	S-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	S-(4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	CH <sub>3</sub>	S-(2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
F	OCH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
H	CF <sub>3</sub>	CO-(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CF <sub>3</sub>	H
F	OCH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	F
H	CN	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	H
H	OCH <sub>3</sub>	CO-C(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	OCH <sub>3</sub>	H
H	OCH <sub>3</sub>	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	OCH <sub>3</sub>	H
H	OCH <sub>3</sub>	CO-(3-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	OCH <sub>3</sub>	H
H	SCH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
F	OCH <sub>3</sub>	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	OCH <sub>3</sub>	F
F	F	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	F	F
H	H	CO-(4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CN	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	H
H	CF <sub>3</sub>	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CF <sub>3</sub>	H
H	SCN	CO-(p-tolyl)	SCN	H
H	SCN	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	SCN	H
H	SCN	CO-(4-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	SCN	H
H	CN	CO-(4-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	H
H	CN	CO-(2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CN	H
H	CN	CO-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CF <sub>3</sub>	H
H	Cl	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
H	CH <sub>3</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
H	Cl	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H
H	CH <sub>3</sub>	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H

26

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
H	CH <sub>3</sub>	CO-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	H
H	Cl	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	CH <sub>3</sub>	S-(4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
F	H	S-(4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	O-2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	O-(2-CH <sub>3</sub> O-4-CNC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	Cl	H
H	H	O-2-Cl-4-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	H
Cl	H	O-(2-Cl-4-CNC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	Cl	S-(3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	S-2,6-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	H
F	OCH <sub>3</sub>	CO-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	OCH <sub>3</sub>	F
F	SCH <sub>3</sub>	CO-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	SCH <sub>3</sub>	F
F	OCH <sub>3</sub>	CO-3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F
H	H	CO-(4-CH <sub>3</sub> -2-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	CF <sub>3</sub>	CO-(4-CH <sub>3</sub> -2-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	CF <sub>3</sub>	H
H	Cl	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
H	Cl	SO <sub>2</sub> -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
H	Cl	S-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	SO <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	CF <sub>3</sub>	S-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	H
H	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	H
H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H
H	Cl	N(t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H
H	Cl	N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	Cl	H
H	Cl	Piperazine	Cl	H
H	Cl	Pyrrolidino	Cl	H
H	Cl	Piperidino	Cl	H

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
H	Cl	N-Methylpiperazino	Cl	H
H	Cl	Thiazolidino	Cl	H
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-(2-Cl-4-BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
H	NO <sub>2</sub>	O-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	S-(2-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	S-(2-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	Cl	H
H	Cl	SO <sub>2</sub> -morpholino	Cl	H
H	Cl	O-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	H
H	H	CHOH-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	H	CHOH-(4-CH <sub>3</sub> -2-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	Cl	S-(3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>2</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	S-(3-CH <sub>3</sub> -5-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	S-(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	H	S-(2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	S(2-CH <sub>3</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	Cl	H

Die vorstehenden Verbindungen und diejenigen des Beispiels I, wobei R<sub>4</sub> eine Thiophenyl- oder Thio-(substit. phenyl)-Gruppe ist, werden nach den Verfahren der Beispiele III und IV in die entsprechenden analogen Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen übergeführt.

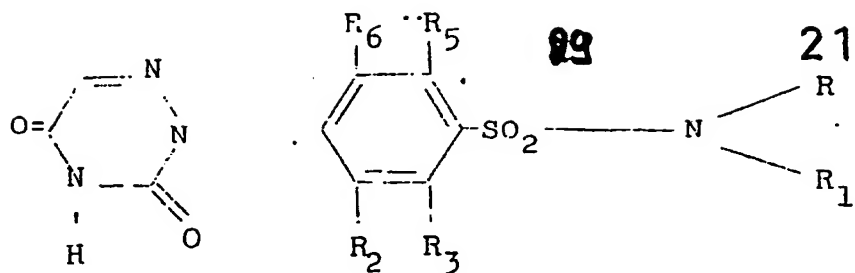
#### Beispiel VI

2-[3,5-Dimethyl-4-(morpholinosulfonyl)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion

2-(3,5-Dimethylphenyl)-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (49,0 g) wurde in kleinen Portionen zu 100 ml Chlorsulfonsäure bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird während der exothermen Reaktion gerührt. Nach Abschluss der Zugabe wird das Gemisch 2 Stunden lang auf 60 bis 65° C erwärmt und danach

auf 20° C abgekühlt. Nun wird es in einen Scheidetrichter eingefüllt und zu 3 Litern gerührtem Eiswasser tropfenweise zugegeben. Nach einer halben Stunde wird das Produkt, 2-[3,5-Dimethyl-4-(chlorsulfonyl)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der trockene Feststoff wird mit 200 ml Äther verrieben, filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 60,5 g. Nach weiterer Reinigung durch Aufschlännen des Produkts in heissem Chloroform, Filtrieren und Trocknen wies es einen Schmelzpunkt von 198 bis 201° C auf.

Zu einer gerührten Lösung von 2-[3,4-Dimethyl-4-(chlorsulfonyl)-phenyl]-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion (5,5 g) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) wird 1 ml destilliertes Morphin bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang auf 60° C erwärmt, wobei Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um Feuchtigkeit auszuschliessen. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in verdünnter Salzsäure (600 ml, 6n) gegossen und 4 Stunden lang gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Er wird aus Äthanol umkristallisiert; Schmelzpunkt: 199 bis 200° C; MEC = 0,0015. In ähnlicher Weise werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen folgende Verbindungen erhalten:



<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>NRR<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
H	CF <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
H	Cl	Thiomorpholino	H	H
CN	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
H	Cl	Fyrrolo	CH <sub>3</sub>	H
H	CN	Piperidino	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
H	CH <sub>3</sub>	Hexamethylenimino	CH <sub>3</sub>	H
H	CH <sub>3</sub>	Pyrrolino	CH <sub>3</sub>	H
Cl	Cl	Thiazolidino	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
H	Cl	Morpholino	Cl	H
CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H
H	SCN	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
Cl	OCH <sub>3</sub>	Morpholino	OCH <sub>3</sub>	H
H	H	N(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
H	H	N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> )	H	H
H	Cl	N(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
H	SCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> )(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> )	H	H
H	Cl	N(CH <sub>3</sub> )(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> -C=CH)(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> )	CH <sub>3</sub>	H
H	OCH	N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> )	H	H
H	Cl	N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	Cl	H
CN	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	H
H	CH <sub>3</sub>	Piperidino	CH <sub>3</sub>	H
H	CH <sub>3</sub>	Pyrrolidino	CH <sub>3</sub>	H
H	Cl	Piperazino	Cl	H

209838/1214

Beispiel 7

2-/3-Methyl-4-(4'-chlorphenylsulfonyl)-phenyl-2s-  
triazin-3,5(2H,4H)-dion

A. 2-Methyl-4-nitro-4'-chlordiphenylsulfid

Einer Lösung von 18,2 g des Kaliumsalzes von 4-Chlorthiophenol in 70 ml N,N-Dimethylformamid wurden bei 10°C 17,1 g 2-Methyl-4-nitrochlorbenzol in kleinen Portionen zugesetzt. Das Gemisch wurde 40 Minuten lang bei 10°C gerührt und dann in 3 200 ml kaltes Wasser gegossen. Die wäßrige Suspension wurde eine halbe Stunde lang gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser gewaschen und dann in 500 ml Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Bildung des Produktes eingedampft. Ausbeute: 18,3 g; Schmelzpunkt: 87°C.

B. 2-Methyl-4-nitro-4'-chlordiphenylsulfon

Ein Gemisch aus 90 ml Essigsäure, 18,2 g 2-Methyl-4-nitro-4'-chlordiphenylsulfid und 20,4 g 30%iges Wasserstoffperoxid wurde bei 115°C 40 Minuten lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und in 600 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Suspension wurde eine halbe Stunde lang gerührt und das Produkt durch Filtration gesammelt. Es wurde

mit Äthanol gewaschen und getrocknet.  
Ausbeute: 17,5 g; Schmelzpunkt: 144°C.

C. 2-Methyl-4-amino-4'-chlordiphenylsulfon

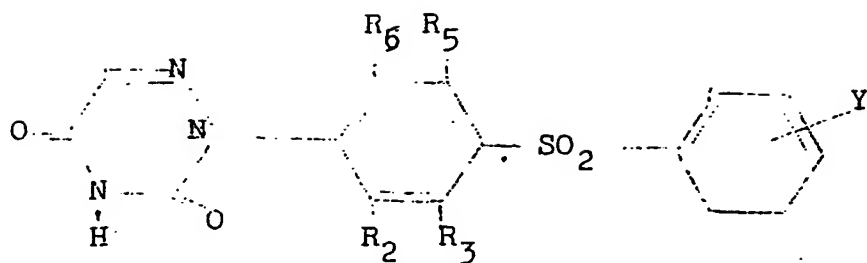
Einem Gemisch aus 17 g 2-Methyl-4-nitro-4'-chlordi-  
phenylsulfon, 11,5 g Ammoniumchlorid, 90 ml einer  
konzentrierten Lösung Ammoniumhydroxid und 120 ml  
Äthanol wurden 38,8 g Natriumsulfidnonahydrat in  
kleinen Portionen binnen 10 Minuten bei Rückfluß  
zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten  
lang unter Rückfluß gehalten, dann gekühlt, und an-  
schließend wurden 300 ml Wasser langsam zugesetzt.  
Der dabei sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert,  
mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Um-  
kristallisierung aus Äthanol wurde er gereinigt.  
Ausbeute: 12,0 g; Schmelzpunkt: 150 - 161°C.

Dieses Produkt wurde dann der Behandlung des Bei-  
spiels 1 unterworfen und man erhielt 2-3-Methyl-  
4-(4'-chlorphenylsulfonyl)-phenyl7-as-diazin-3,5-  
(2H,4H)-ion. Schmelzpunkt: 230 - 231°C.

Der MEC-Wert, der nach dem Verfahren des Beispiels  
10 bestimmt wurde, betrug 0,0004. Die nachstehenden  
Verbindungen wurden auf gleiche Weise hergestellt.

209838/1214





$R_2$	$R_3$	Y	$R_5$	$R_6$
H	CH	H	H	H
H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	H
H	CH <sub>3</sub>	4-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
H	H	2-Cl	H	H
H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
H	CF <sub>3</sub>	4-O-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	H
H	CF <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	H	H
H	H	2-OCH <sub>3</sub>	H	H
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-Br	NO <sub>2</sub>	H
H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
H	H	Cl	H	H
H	Cl	H	Cl	H
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

### Beispiel 8

#### 2-(4-Nitrophenyl)-as-triazin-3,4(2H,4H)dion

Einer Lösung von 56,5 g (0,5 Mol) 6-Azauracil und 101 g 85%igem Kaliumhydroxid in 750 ml Wasser wurden tropfenweise über einen Zeitraum von 4 Stunden bei einer Temperatur von 55 - 60°C 83,3 g (0,59 Mol) 4-Nitrofluorbenzcl zugesetzt. Das Gemisch wurde weitere 4 Stunden auf dieser Temperatur gehalten, dann gekühlt und mit 3 mal 250 ml Methylenchlorid extrahiert.

Es wurde dann mit Salzsäure auf pH 3,5 angesäuert und der dabei entstehende Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet.

#### Beispiel 9

2- $\overline{13}$ -Chlor-4-( $\overline{13}$ -hydroxy-4-chlorbenzyl)-phenyl $\overline{17}$ -  
as-triazin-3,5(2H,4H)dion

---

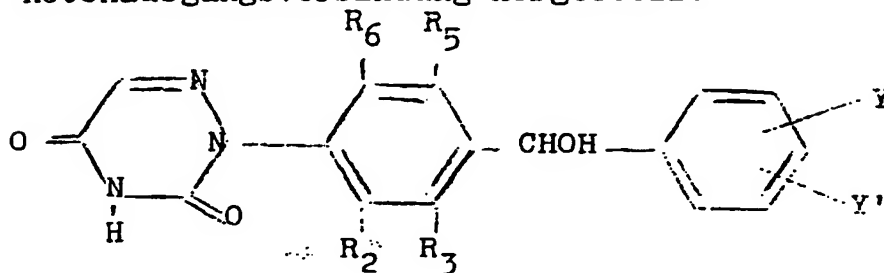
Einer Aufschlammung von 50mg (1,4 mM) von 2- $\overline{13}$ -Chlor-4-(4-chlorbenzoyl)-phenyl $\overline{17}$ -as-triazin-3,5-(2H,4H)dion in 30 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung und 100 ml destilliertem Wasser wurden 54 mg (1,4 mM) Natriumborhydrid zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde anschließend auf 0°C gekühlt in einem Eisbad und vorsichtig mit 10%iger Salzsäure auf pH 1,0 angesäuert. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 388 g (80 %); Schmelzpunkt: 110°C; MEC = 0,0001.

Auf die gleiche Weise wurden die nachstehenden Verbindungen aus der Ketonausgangsverbindung hergestellt:

2- $\overline{13}$ -Methyl-4-( $\overline{13}$ -hydroxy-4-chlorbenzyl)phenyl $\overline{17}$ -as-triazin-3,5-(2H,4H)dion, Schmelzpunkt 100°C, MEC = 0,00075;

2- $\overline{13}$ -Methyl-4-( $\overline{13}$ -hydroxybenzyl)phenyl $\overline{17}$ -as-triazin-3,5-(2H,4H)dion, Schmelzpunkt 149 - 152°C, MEC = 0,003.

Nach diesem Verfahren wurden die nachstehend aufgeführten Verbindungen ebenfalls aus der entsprechenden Ketonausgangsverbindung hergestellt:



$R_2$	$R_3$	$R_5$	$R_6$	Y	Y'
H	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub>
H	H	H	H	H	4-OCH <sub>3</sub>
H	H	H	H	H	4-Cl
H	CH <sub>3</sub>	H	H	2-Cl	4-Cl
H	Cl	H	H	2-Cl	4-Cl
H	CH <sub>3</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	4-Cl
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	4-Cl	H
H	H	H	H	4-CN	H
H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub>	2-Cl
H	H	H	H	2-OCH <sub>3</sub>	4-Cl

Die nachstehend aufgeführten 3,5-disubstituierten Verbindungen ( $R_3$  und  $R_5$  = kein Wasserstoff) wurden unter Verwendung eines 4-molaren Überschusses und bei Rückflußtemperaturen reduziert:

$R_2$	$R_3$	$R_5$	$R_6$	Y	Y'
H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	4-Cl	H
H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	H
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
H	CN	CN	H	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	4-Cl	H
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	2-NO <sub>2</sub>
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3-CN	H

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>Y</u>	<u>Y'</u>
F	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	4-Cl	H
H	Cl	Cl	H	H	4-Cl

Beispiel 10

Die Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze der 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)dione der Beispiele 1 bis 9 wurden durch Lösen der entsprechenden Verbindung in einer wässrigen Lösung oder in einer Lösung von wässrigem Alkohol die eine äquivalente Menge des Alkalimetall- (Natrium, Lithium, Kalium) oder Erdalkalimetall- (Calcium, Barium, Strontium, Magnesium)hydroxidserhielt, hergestellt. Die Salze wurden durch Gefriertrocknen der dabei entstehenden Lösung gewonnen.

Beispiel 11

Die coccoidiostatische Wirkung des 2-(3,4-Dichlorphenyl)-as-triazin-3,5(2H,4H)dions wird auf nachstehende Weise demonstriert:

Gruppen von 5 9 Tage alten Barred Rock Cross-Wähnen wurden mit einer Grundration gefüttert, in die die Testverbindung in verschiedenen Konzentrationen eingearbeitet worden war. Die Grundration, ein handelsübliches Kücken-Aufzuchtfutter der nachstehenden Zusammensetzung, wurde den Kücken 24 Stunden vor der Infektion ad libitum verabreicht und im Verlaufe des Tests danach ständig verabreicht.

### Bestandteile der Grundration

Rohes Protein nicht weniger als	18,0 %
Rohes Fett nicht weniger als	3,0 %
Rohfasern nicht mehr als	6,0 %
Mineralzusätze nicht mehr als	3,5 %

wurden durch nachfolgende Bestandteile geliefert:

Fleisch- und Knochenmehl, Fischmehl, Sojabohnenmehl, gemahlene Gerste, gemahlener Hafer, gemahlener gelber Mais, dehydratisiertes Alfalfamehl, Weizenkeime, Vitamin B<sub>12</sub>-Zusatz, Äthoxyquin (ein Konservierungsmittel), Tierfett mit BHA<sup>+</sup>) konserviert, Chol inchlorid, Niacin, Vitamin A-Zusatz, Riboflavin-Zusatz, Calciumpantothenat, mit Vitamin D aktiviertes Tiersterol, Vitamin E-Zusatz, Menadionnatriumbisulfit (Lieferant der Vitamin K-Aktivität)<sup>++</sup>), Kalziumcarbonat, Phosphit mit geringem Fluorgehalt, jodhaltiges Salz, Mangansulfat, Manganoxid, Kupfersulfat, und Zinkoxid.

<sup>+</sup>) BHA = butyliertes Hydroxyanisol

<sup>++</sup>) Menadionnatriumbisulfit = 2-Methyl-1,4-naphthachinonnatriumbisulfit.

24 Stunden nach Beginn der Medikation wurden die Hühner oral mit 200 000 sporulierenden Cozysten (*Eimeria tenella*) infiziert, und das Durchschnittsgewicht pro Vogel pro Gruppe wurde bestimmt.

Außerdem wurde eine Gruppe von 10 Kücken mit der Grundration gefüttert, die keine Testverbindung enthielt (infizierte, nicht-behandelte Kontrolltiere). Eine weitere Gruppe von 10 Kücken

diente als nichtinfizierte, nichtbehandelte Kontrolltiere. Die Kücken wurden am 5. und 6. Tag auf Zeichen von Hemorrhagie untersucht. am 8. Tag nach der Infektion wurde das Durchschnittsgewicht pro Vogel pro Gruppe bestimmt, die Vögel getötet, das Caecum makroskopisch untersucht und der pathologische Index (durchschnittlicher Grad der Infektion  $\overline{ADI}$ ) bestimmt. Diejenigen Kücken, die vor dem 5. Tag nach der Infektion starben, wurden als toxisch Tote bezeichnet. Diejenigen, die 5 Tage nach der Infektion oder später starben, wurden als Tote infolge Krankheit bezeichnet. Die Wirksamkeit der Testverbindung wurde durch Verhinderung der Sterblichkeit und durch Vergleich des pathologischen Index mit den entsprechenden Daten der nichtbehandelten infizierten Kontrolltiere beurteilt. Der Grad an pathologischem Befall bei der Nekropsie wurde als Durchschnittsgrad aufgrund des nachfolgenden Schemas ausgedrückt:

0 = keine caecale Schädigung; 1 = leichte Schädigung; 2 = mittlere Schädigung; 3 = ernste Schädigung und 4 = tot.

Die Konzentration der Testverbindung im Futter, die eine normale Gewichtszunahme verursacht, im Vergleich zu den nichtinfizierten, nichtbehandelten Kontrolltieren und eine normale Pathologie im Vergleich zu den infizierten, unbehandelten Kontrolltieren, die als minimale wirksame Konzentration (MEC) bezeichnet wird, betrug dabei 0,006 %.

Auf die gleiche Weise wurde die coccidiostatische Wirksamkeit der Verbindungen der Beispiele 1 - 10 bestimmt.

Beispiel 10

Verschiedene Mengen an 2-(3,4-Dichlorphenyl)-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion wurden sorgfältig in eine ernährungsmäßig ausgeglichene Diät gemischt, die die nachstehende Zusammensetzung hatte, wobei Futter<sup>mittel</sup>/erhalten wurden, die 0,0015 %, 0,001 %, 0,0025 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,025 %, 0,05% bzw. 0,1 % des Wirkstoffs enthielten.

	<u>Prozent</u>
Gemahlener gelber Mais	51,28
Sojabohnenmehl	38,15
Maisöl	6,10
CaCO <sub>3</sub>	1,20
Dicalciumphosphat	1,35
Salz	0,61
ein mineralisches Gemisch, enthaltend	
CaCO <sub>3</sub> und kleine Mengen an Eisen,	
Zink und Mangansalzen (Delamix)	0,1
Vitamin A (11 671 I.U./kg)	0,1
Vitamin D <sub>3</sub> (1 498 I.C.U./kg)	0,05
Vitamin K ( Klotgen F)	0,0003
Pyridoxinhydrochlorid	0,0006
D.I.-Methionin	0,140
Niacin U.S.P.	0,0025
Cholinchlorid (25 %)	0,2
Riboflavin	0,06
Calciumpentothemat (45 %)	0,002
Vitamin E (Myvanix)	0,005

Diese Futtermittel sind, wenn sie ad libitum an 9 Tage alte Kücken und an mittelgroße Truthähne, die mit *E.tenella* infiziert worden waren, wie in Beispiel 10 beschrieben, verabreicht wurden, bei der Bekämpfung von coccidialen Infektionen wirksam. Die Verbindungen der Beispiele 1 - 10 ergeben, wenn sie in Mengen von 0,0015 %, 0,001 %, 0,01 % und 0,05 % getestet werden, Ergebnisse, die mit denjenigen der vorstehenden Gemische vergleichbar sind.

Die Zwischenprodukte, die im Verfahren zur Herstellung der Endprodukte verwendet werden, werden durch Verfahren hergestellt, die denjenigen, die bereits aus der Technik bekannt sind, analog sind und die in den Prioritätsunterlagen und in der GB-Anmeldung 41 743/71, 7. September 1971, genauer beschrieben werden.



RECHTSANWÄLTE  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL  
ALFRED HOEPFNER  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF  
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

10. Dez. 1971

40

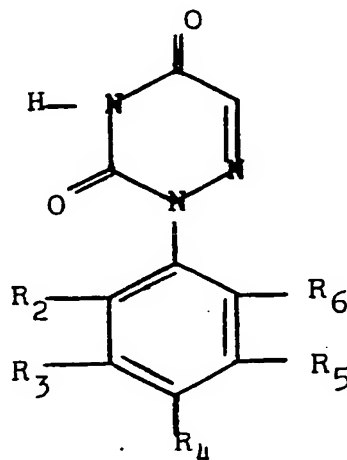
13.12.71

623 FRANKFURT AM MAIN-HÖCHST  
ADELONSTRASSE 53

Betr.: Patentanmeldung P 21 49 645.7  
Pfizer Inc.  
- unsere Nr. 17 418 -

### P a t e n t a n s p r ü c h e:

1. 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione der allgemeinen Formel



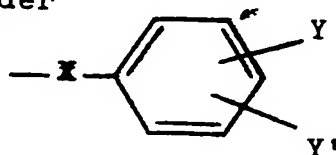
und deren Alkali- und Erdalkalisalze, worin R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano- oder Methylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> Wasserstoff oder Fluor darstellt, und worin R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils zu einer ersten Untergruppe bestehend aus Wasserstoff und R<sub>3</sub>', wobei R<sub>3</sub>' eine Cyano-, Trifluormethyl-, Halogen- oder niedere Alkylgruppe darstellt, einer zweiten Untergruppe bestehend aus niederen Alkoxy- oder niederen Alkylthiogruppen oder einer dritten Untergruppe bestehend aus Nitro- und

209838/1214

13.12.71

41

Thiocyanatgruppen gehören; wobei ~~man~~ mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  zu der zweiten Untergruppe gehört,  $R_4$  die Gruppe  $R_3'$  bedeutet oder zu der dritten Untergruppe gehört; und nicht mehr als 2 der Reste  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  oder  $R_6$  Wasserstoff bedeutet, oder worin  $R_3$  und  $R_5$  jeweils zu einer ersten Untergruppe bestehend aus Wasserstoff, Cyano-, Trifluormethyl-, Halogen- oder niederen Alkylgruppen; einer zweiten Untergruppe bestehend aus niederen Alkoxy- und niederen Alkylthiogruppen; oder einer dritten Untergruppe bestehend aus Nitro- und Thiocyanatgruppen gehören;  $R_4$  die Gruppe  $-NR_7R_8$ , niedere Alkanoyl- oder Alkylsulfonylgruppen, die Gruppe  $SO_2NRR_1$  oder



bedeutet, wobei wenn  $R_4$   $SO_2NRR_1$  oder eine Alkanoylgruppe darstellt, mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  kein Wasserstoff ist;

R eine Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Allyl-, Propargyl-, Benzyl- oder p-Chlorphenylgruppe ist;  $R_1$  eine Methyl-, Äthyl-, Allyl- oder Propargylgruppe darstellt; R und  $R_1$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolidino-, Piperazino-, Piperidino-, N-Niederalkyl-piperazino-, Hexamethylenimino-, 3,4-Dichlorpiperidino-, Thiazolidino- oder  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridinogruppe bedeuten;

$R_7$  und  $R_8$  jeweils eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten;  $R_7$  und  $R_8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, N-Niederalkyl-piperazino-, Hexamethylenimino-,

13.12.71

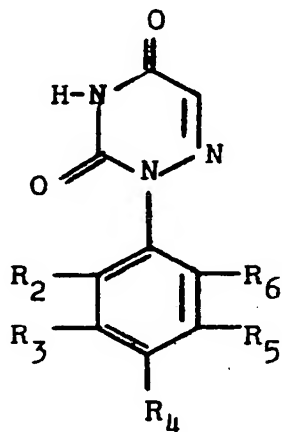
49

Thiazolidino-,  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridino- oder Piperazino-  
gruppe bedeuten;

X Sauerstoff, Schwefel,  $>C=O$ ,  $=NH$ ,  $-S \rightarrow O$ ,  $-SO_2$ -  
oder  $-CHOH-$  bedeutet;

Y und Y' Wasserstoff, Nitro-, Cyano-, Halogen-, niedere  
Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen darstellen.

2. Mittel zur Bekämpfung der Coccidiose in Geflügel, enthaltend  
ein 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dion der allgemeinen  
Formel



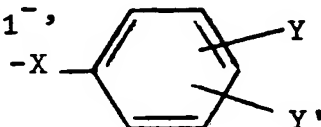
I

und deren Alkali- und Erdalkalisalze, worin  
 $R_2$  und  $R_6$  jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano- oder  
Methylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste  
 $R_2$  und  $R_6$  Wasserstoff oder Fluor darstellt;

$R_3$  und  $R_5$  jeweils zu einer ersten Untergruppe bestehend  
aus Wasserstoff und  $R_3'$ , worin  $R_3'$  eine Cyano- oder Tri-  
fluormethylgruppe, Halogen oder eine niedere Alkylgruppe  
bedeutet; einer zweiten Untergruppe bestehend aus niederen  
Alkoxy- oder niederen Alkylthiogruppen; einer dritten  
Untergruppe bestehend aus Nitro- oder Thiocyanatgruppen  
gehören;

43

$R_4 R_3$  ist oder zu einer vierten Untergruppe bestehend aus  $NR_7R_8$ , Alkylsulfonyl-,  $SO_2NRR_1$ -,



oder niederen Alkanoylgruppen gehört; wobei wenn  $R_4$  eine  $SO_2NRR_1$ - oder Alkanoylgruppe ist, mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  keinen Wasserstoff bedeutet; und wenn mindestens einer der Reste  $R_3$  und  $R_5$  zur zweiten Untergruppe gehört,  $R_4$  zur ersten, dritten oder vierten Untergruppe gehört;

wenn  $R_4$  den Rest  $R_3'$  darstellt, mindestens zwei der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  oder  $R_6$  Halogen, niedere Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methyl- oder Cyanogruppen bedeuten; wenn  $R_4$  Wasserstoff darstellt, mindestens drei der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  oder  $R_6$  Halogen, niedere Alkoxy-, Nitro-, Trifluormethyl-, Methyl- oder Cyanogruppen bedeuten; und nicht alle der Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten;

$R$  eine Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Allyl-, Propargyl-, Benzyl- oder p-Chlorphenylgruppe ist;  $R_1$  eine Methyl-, Äthyl-, Allyl- oder Propargylgruppe darstellt;  $R$  und  $R_1$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-, Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolidino-, Piperazino-, Piperidino-, N-Niederalkylpiperazino-, Hexamethylenimino-, 3,4-Dichlorpiperidino-, Thiazolidino- oder  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridinogruppe bedeuten;

$R_7$  und  $R_8$  jeweils eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten;  $R_7$  und  $R_8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Morpholino-,

13.12.71

44


Thiomorpholino-, Pyrrolo-, Pyrrolino-, Pyrrolidino-,  
Piperidino-, N-Niederalkyl-piperazino-, Hexamethylen-  
imino-, Thiazolidino-,  $\Delta^3$ -Tetrahydropyridino-,  
oder Piperazinogruppe bedeuten;

X Sauerstoff, Schwefel,  $>C=O$ ,  $=NH$ ,  $-S \rightarrow O$ ,  $-SO_2-$   
oder  $-CHOH-$  bedeutet;

Y und Y' Wasserstoff, Nitro-, Cyano-, Halogen-, niedere  
Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen darstellen, als  
Wirstoff.

3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es  
außerdem ein Futtermittel enthält.

Für  
Pfizer Inc.

  
(Dr. H. J. Wolff)  
Rechtsanwalt

